

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

PCT

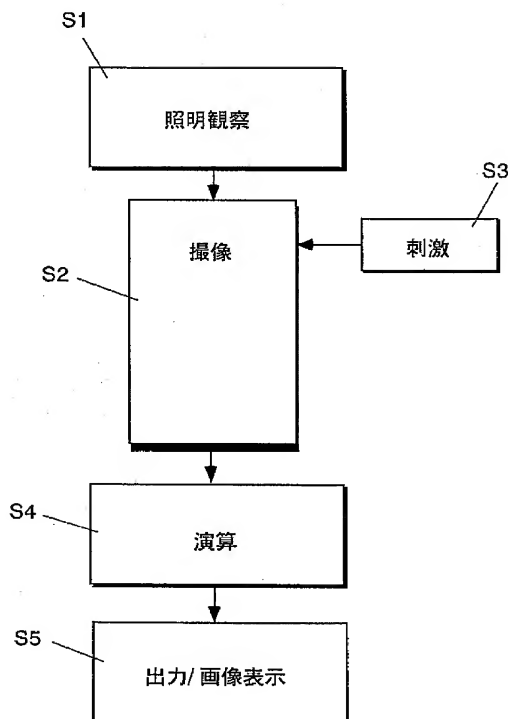
(10) 国際公開番号
WO 2005/084526 A1

- (51) 国際特許分類: A61B 3/12
 (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/000836
 (22) 国際出願日: 2005 年 1 月 24 日 (24.01.2005)
 (25) 国際出願の言語: 日本語
 (26) 国際公開の言語: 日本語
 (30) 優先権データ:
 特願2004-044055 2004 年 2 月 20 日 (20.02.2004) JP
 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 Saitama (JP).
 (72) 発明者; および
 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 谷藤 学 (TANI-FUJI, Manabu) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP).
 (74) 代理人: 堀田 実 (HOTTA, Minoru); 〒1080014 東京都港区芝五丁目 2 6 番 2 0 号 建築会館 4 階 アサ国際特許事務所 Tokyo (JP).
 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: RETINA FUNCTION OPTICAL MEASURING METHOD AND INSTRUMENT

(54) 発明の名称: 網膜機能の光学計測方法と装置



S1.. ILLUMINATION AND OBSERVATION
 S2.. IMAGING
 S3.. STIMULATION
 S4.. CALCULATION
 S5.. OUTPUT/IMAGE DISPLAY

(57) Abstract: A retina function optical measuring method comprises an illuminating observing step (S1) of illuminating the retina region (2) of the rear surface of an eye ball (1) including the macular area and the optic nerve optic papilla with invisible light (4) and observing the retina region (2), a stimulating step (S2) of illuminating the retina region (2) with visible flash light (3) to stimulate the retina function including the optic nerve optic papilla function, an imaging step (S3) for capturing images (A, B) before and after the stimulation of the retina region (2) illuminated with the invisible light, and a calculating step (S4) of detecting the variation of the retina function of the retina region (2) from the images (A, B) before and after the stimulation. In the calculating step, the images (A, B) before and after the stimulation are registered in advance, and the variation of the retina function of the retina region is displayed with an image from the registered images.

(57) 要約: 眼球 1 の後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域 2 を非可視光 4 で照明し観察する照明観察ステップ S1 と、網膜領域 2 に可視フラッシュ光 3 を照射して視神経乳頭部機能を含む網膜機能を刺激する刺激ステップ S2 と、非可視光で照明された網膜領域 2 の刺激前後の画像 A, B を撮像する撮像ステップ S3 と、刺激前後の画像 A, B から網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算ステップ S4 とを備える。演算ステップにおいて、刺激前後の画像 A, B を予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能の変化を画像表示する。

WO 2005/084526 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

網膜機能の光学計測方法と装置

発明の背景

[0001] 発明の技術分野

[0002] 本発明は、網膜機能の光学計測方法と装置に関する。

関連技術の説明

[0003] 現在、一般的な眼科診断画像化技術として、眼底写真、蛍光血管造影法、網膜断層撮影等が知られている。

眼底写真は、患者の瞳を通して眼の内部を照明し、同時に眼底の一部を銀塩フィルムやCCDに撮像するものであり、眼底出血、網膜動脈硬化等の異常を検出できるが、網膜機能および視神経乳頭部機能の検出はできない。

蛍光血管造影法は、蛍光剤を注入し、網膜の微小血管網の蛍光標識パターンを撮影するものであり、網膜脈管構造の欠陥は検出できるが網膜機能および視神経乳頭部機能については間接的な情報しか得られない。

網膜断層撮影は、解剖学的に網膜断層を画像化するものであり、網膜の機能的異常は一切反映しない。

従って、従来の一般的な眼科診断画像化技術では、網膜の機能構造を直接検出し、診断等に役立てることができなかった。

[0004] 一方、ある波長の光を大脳皮質などの神経組織に照射すると、刺激に伴う神経活動が起こった部位の反射光強度が変化することが知られている。この変化を「内因性信号」と呼ぶ。「内因性信号」は神経活動に伴う血液中のヘモグロビンの還元、血流あるいは血液量の増大、あるいは、神経組織の構造変化による光の吸収変化である。

[0005] また、この内因性信号を検出する手段として、ある波長の光を神経組織に照射し、その反射光の強度を連続記録する「光学計測法」が知られている。この光学計測法により、光を用いて神経の局所活動をマッピングし、例えば、サル第一次知視覚野の

眼優位性コラムと呼ばれる二次元的な機能構造を簡単に抽出できる。

[0006] さらに、この光学計測法を網膜に適用して、網膜の機能構造を光学計測する技術として、[特許文献1]が開示されている。

[特許文献1]の「網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法」は、網膜機能に起因する、網膜の反射率の変化、内因性または外因性の蛍光の変化を画像化するシステムであり、図1に示すように、網膜51を照明する画像化照明装置52と、機能的応答を誘導する網膜刺激照明装置53と、網膜画像化光学系54を介して網膜51から光を受光する画像化装置55と、画像化装置55から受信した画像をデジタル化して蓄積する画像取得手段56と、システムの動作を制御するとともに蓄積された画像を処理して網膜の機能に対応する示差機能信号を表すコンピュータ57とを含むものである。

[0007] 特許文献1:特表2002-521115号、「網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法」

[0008] 上述した特許文献1の手段は、網膜に定常的に近赤外光を照射し、網膜の神経細胞を活動させる可視光を照射した前後の網膜像の明るさの変化を計算するものである。しかし、内因性信号の変化は微小(例えば0.1%前後)であり、これを検出するためには、被検者に麻酔等を施し、その眼球を記録中厳密に固定する必要があった。

[0009] そのため、この方法を麻酔等を施さずに覚醒した被検者に適用(例えば早期診断のため)する場合、記録中に不可避免的に生じる被検者の眼球の僅かな動きにより、内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することが困難であった。また特に網膜に疾患のある患者においては、患者自身の固視が困難であり、眼球の動きに起因する問題は深刻であった。

[0010] 一方、ヒト網膜は、像が焦点を結ぶ中心部の「黄斑部」に視覚機能が集中するという特徴を有する。すなわち黄斑部は、錐体視細胞(光受容体)が最も集中し、正常な視力を維持するために最も重要な部位である。そのため、黄斑部の網膜機能および視神経乳頭部機能を画像化することは、臨床眼科学あるいは網膜生理学において極めて重要である。

しかし、上述した特許文献1の手段では、刺激により生じる褪色やヘモグロビンの変

化が相対的に大きいため、黄斑部の視細胞機能を純粹に反映する内因性信号の変化が検出できない問題点があった。

発明の要約

[0011] 本発明は、上述した問題点を解決するために創案されたものである。すなわち、本発明の第1の目的は、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能および視神経乳頭部機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができる網膜機能の光学計測方法と装置を提供することにある。

また、第2の目的は、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号(網膜機能)および視神経乳頭部機能の変化を、褪色やヘモグロビンの変化の影響から除外して検出することができる網膜機能の光学計測方法と装置を提供することにある。

[0012] 本発明によれば、眼球後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域を非可視光で照明し観察する照明観察ステップと、前記網膜領域に可視フラッシュ光を照射して視神経乳頭部機能を含む網膜機能を刺激する刺激ステップと、非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像A, Bを撮像する撮像ステップと、刺激前後の前記画像A, Bから網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算ステップとを備え、

前記演算ステップにおいて、刺激前後の前記画像A, Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜機能の変化を画像表示する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測方法が提供される。

[0013] また、本発明によれば、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域に可視フラッシュ光を照射して視神経乳頭部機能を含む網膜機能を刺激する刺激装置と、前記網膜領域を非可視光で照明する照明装置と、該非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像A, Bを撮像する撮像装置と、刺激前後の前記画像A, Bから網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算装置とを備え、

前記演算装置は、コンピュータを用いて刺激前後の前記画像A, Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜機能を画像表示する画像処理プログラムを有する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測装置が提供される。

- [0014] 上記本発明の方法と装置によれば、コンピュータを用いて刺激前後の画像A、Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から視神経乳頭部機能を含む網膜機能の変化を画像表示するので、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能および視神経乳頭部機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができる。
- [0015] また、本発明の好ましい実施形態によれば、被検者が刺激を受ける波長470nm以上、780nm以下の可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射するフラッシュ装置を用いて、眼球後面の黄斑部を含む網膜領域を刺激し、被検者がほとんど認識できず刺激を受けない波長800nm以上、1000nm未満の赤外光を連続的に発光する赤外光発光装置を用いて連続的に画像を撮像するので、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号(網膜機能)および視神経乳頭部の変化を、褪色やヘモグロビンの変化の影響から識別して検出することができる。
- [0016] また、被検者が固視できる固視点を網膜上に形成する固視点形成装置を備える。
この構成により、被検者の固視を助け、被検者の眼球の動きを低減することができる。
- [0017] また、神経乳頭部付近からの反射光を選択的に減光し、黄斑部の画像を飽和しないように取得する光学フィルタを備える。
この構成により、黄斑部内および黄斑部周辺の血管の特徴点を指標に画像の位置補正ができる。

発明の開示

発明の効果

- [0018] 上述したように、本発明の網膜機能の光学計測方法と装置は、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができ、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号(網膜機能)および視神経乳頭部機能の変化を、褪色やヘモグロビンの変化の影響から識別して検出することができる、等の優れた効果を有する。

また、視神経乳頭部は網膜神経部細胞の軸索が集合した部位であり、本発明では

この部位の「光刺激に対する反射率変化」を計測することで、さらに詳細な網膜機能の評価が可能となる。

本発明のその他の目的及び有利な特徴は、添付図面を参照した以下の説明から明らかになる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1][特許文献1]の「網膜機能を非侵襲的に画像化するシステムおよび方法」の模式図である。

[図2]本発明による網膜機能の光学計測装置の全体構成図である。

[図3]本発明の方法を示すフロー図である。

[図4A]刺激前の画像を模式的に示す図である。

[図4B]刺激後の画像を模式的に示す図である。

[図4C]画像の位置合わせ方法を模式的に示す図である。

[図5A]刺激前の画像を示す図である。

[図5B]刺激後の画像を示す図である。

[図6A]本発明と従来例の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第1実施例である。

[図6B]本発明と従来例の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第1実施例である。

[図7A]本発明による位置合わせ方法を示す模式図である。

[図7B]本発明による位置合わせ方法を示す模式図である。

[図7C]本発明による位置合わせ方法を示す模式図である。

[図8A]本発明と従来例の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第2実施例である。

[図8B]本発明と従来例の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第2実施例である。

[図8C]本発明と従来例の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第2実施例である。

[図9A]本発明の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第3実施例である。

。

[図9B]本発明の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第3実施例である。

。

[図9C]本発明の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第3実施例である。

。

[図9D]本発明の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第3実施例である。

。

[図10A]網膜電図による神経活動の空間的分布を示す関連図である。

[図10B]網膜電図による神経活動の空間的分布を示す関連図である。

[図10C]網膜電図による神経活動の空間的分布を示す関連図である。

好ましい実施例の説明

[0020] 以下、本発明を図面を参照して説明する。なお、各図において共通する部分には同一の符号を付し、重複した説明を省略する。

[0021] 図2は、本発明による網膜機能の光学計測装置の全体構成図である。

本発明の網膜機能の光学計測装置10は、照明装置12、刺激装置14、撮像装置16、演算装置18および固視点形成装置20を備える。

なおこの図において、13aは対物レンズ、13bは結像レンズ、13cは投光レンズ、13d、13eは集光レンズ、19b、19cはハーフミラーである。

[0022] また、19aは周辺部でリング状の照明光束を反射し、中心部に撮影光束を通す開口が設けられた穴あきミラーである。21は、固視点を形成するための小孔が開けられたピンホール板であり、眼底黄斑部を誘導する目的でスライドできるようになっているのがよい。22はリングスリット板であり、照明光束をリング状にするための絞り板であり、中心部が遮蔽されたいわゆるドーナツ形状の開口からなる。

[0023] 照明装置12は、視神経乳頭部を含む網膜領域2を観察用の非可視光3で照明する。照明装置12は、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光を連続的に発光する赤外光発光装置であるのがよい。この例において、照明装置12は、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光のみを発光するハロゲンランプであり、ハロゲンランプ12

で発光した観察用の非可視光3は、ハーフミラー19bを透過し、穴あきミラー19aで反射して、対物レンズ13aを通り、眼球1の水晶体を介して黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域2に連続的に照射される。

[0024] 刺激装置14は、眼球1の後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域2に刺激用の可視フラッシュ光4を照射して網膜機能および視神経乳頭部機能を刺激する。刺激装置14は、フラッシュ装置14a、例えばXeフラッシュランプと干渉フィルタ14bからなる。フラッシュ装置14aは可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射する。また干渉フィルタ14bは、波長470nm以上、780nm以下の可視光のみを透過させる機能を有する。この例において、フラッシュ装置14aで発光した可視フラッシュ光4は、干渉フィルタ14bを透過しハーフミラー19bと穴あきミラー19aで反射して非可視光3と同一の光路となり、眼球1の水晶体を介して黄斑部を含む網膜領域2に短時間照射される。

[0025] 撮像装置16は、非可視光3で照明された網膜領域2の刺激装置12による刺激前後の画像A, Bを撮像する。撮像装置16は、例えばCCDカメラまたはビデオカメラである。非可視光3で照明された網膜領域2の画像は、ハーフミラー19cを透過して撮像装置16で連続的に撮像し記憶されるようになっている。また、黄斑部内および黄斑部周辺の血管の特徴点を指標に画像の位置補正ができるように、神経乳頭部付近からの反射光を選択的に減光し、黄斑部の画像を飽和しないように取得する光学フィルタ17を備えるのがよい。

[0026] 演算装置18は、撮像された刺激前後の画像A, Bから網膜領域2の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を検出する。演算装置18は、コンピュータを用いて刺激前後の画像A, Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜領域の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を画像表示する画像処理プログラムを有する。

[0027] また、本発明の網膜機能の光学計測装置10は、更に被検者が固視できる固視点を網膜上に形成する固視点形成装置20を備える。この固視点形成装置20は、例えば刺激の弱い可視連続光のレーザ光源または点光源であるのがよい。この例で、固視点形成装置20で発光する刺激の弱い光は、ピンホール板21を通り、ハーフミラー

19cで反射し、穴あきミラー19aを通過して非可視光3と同一の光路となり、対物レンズ13aを通り、眼球1の水晶体を介して黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域2に連続的に焦点を結び、被検者の固視を助け、被検者の眼球の動きを低減するようになっている。

[0028] 図3は、本発明の方法を示すフロー図である。

この図に示すように、本発明の方法は、照明観察ステップS1、撮像ステップS2、刺激ステップS3、演算ステップS4および出力(画像表示)ステップS5からなる。

照明観察ステップS1では、眼球1の後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域2を観察用の非可視光3で照明し観察する。観察用の非可視光3は、波長800nm以上、1000nm未満の連続赤外光である。この照明観察ステップS1は、すべての撮像が終了するまで継続するのがよい。

撮像ステップS2では、非可視光3で照明された網膜領域2の可視フラッシュ光4による刺激前後の画像A、Bを撮像する。この撮像ステップS2は、刺激ステップS3の前後で行い、特に刺激ステップ後には継続して複数の画像を連続的に撮像するのがよい。

刺激ステップS3では、眼球1の後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域2に刺激用の可視フラッシュ光4を照射して網膜機能および視神経乳頭部機能を刺激する。可視フラッシュ光は、波長470nm以上、780nm以下の単発もしくはフリッカー(点滅)光である。

[0029] 演算ステップS4では、刺激前後の画像A、Bから網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を検出する。

演算ステップS4において、刺激前後の画像A、Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を画像表示する。また、この位置合わせにおいて、刺激後の画像Bに対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、線形演算または画像変換を施した画像B'と画像Aを適当な評価関数によって比較して、画像Aと位置合わせされた最適画像B'を得る。

[0030] 図4は刺激前後の画像A、Bの位置合わせ方法を模式的に示す図である。この図

において、図4Aは、CCDカメラまたはビデオカメラで撮影された刺激前の画像Aであり、例えば、1024×768の画素（ピクセル）を有する。この各画素を順に1, 2, 3, …, i, …, nとし、各画素の画素値（この例では明るさ）を x_i ($i=1, 2, 3, \dots, i, \dots, n$)とする。同様に、図4Bは刺激後の画像Bであり、同様に各画素を順に1, 2, 3, …, i, …, nとし、各画素の画素値を y_i ($i=1, 2, 3, \dots, i, \dots, n$)とする。

また、画像A, Bのそれぞれの明るさの平均値を \bar{x} , \bar{y} の上に一で示す。

[0031] 位置合わせは、図4Cに示すように、画像Bに対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、線形演算または画像変換を施した画像B'を求め、2つの画像A, B'の重なり部分あるいは特徴点部分の対応する画素値 x_i , y_i (i は n の正整数)の間の相関係数 r を[数2]の式(1)で計算し、1に最も近い相関係数を与える変換をとる。

もし、2つの映像が同一のものであれば、分子と分母が一致して、 $r=1$ になり、相違箇所が多いほど1より小さいか大きい値となる。画像Bに対して、画像B'をわずかなづつずらしながら、その都度画像Aとの相関係数 r を求め、相関係数 r が最も大きい値をとるズレ幅によって位置補正をし、その上で差分を計算する。

[0032] [数2]

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots (1)$$

[0033] なお、本発明において、位置合わせ方法はこの方法に限定されず、周知の別の方法を用いてもよい。

[0034] 画像表示は、図3のステップS5において、刺激前の画像Aと刺激後の位置合わせされた最適画像B'とから、対応する各画素に対して画像Aの明るさ a とB'の明るさ b の比 a/b , 又はその差分 $\Delta = a - b$ を演算し、前記比又は差分を画素位置に対応させて表示する。

[0035] 上述した本発明の方法と装置によれば、コンピュータを用いて刺激前後の画像A, Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜機能の変化を画像表示するので、被検者の眼球に動きがある場合でも、網膜機能および視神経乳頭部機

能に起因する内因性信号の微小差を高い信頼性で検出することができる。

- [0036] また、波長470nm以上、780nm以下の可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射するフラッシュ装置を用いて、眼球後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域を刺激し、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光を連続的に発光する赤外光発光装置を用いて連続的に画像を撮像するので、視覚機能が集中する黄斑部の内因性信号(網膜機能)および視神経乳頭部機能の変化を、内因性信号以外の褪色やヘモグロビンの変化の影響から識別して検出することができる。

また、視神経乳頭部は網膜神経部細胞の軸索が集合した部位であり、本発明ではこの部位の「光刺激に対する反射率変化」を計測することで、さらに詳細な網膜機能の評価が可能となる。

- [0037] 以下、本発明の好ましい実施例を説明する。

神経活動の可視化メカニズムは、網膜細胞の可視光による刺激により、神経細胞の活動が起こり、酸素の消費・組織の微細構造の変化が生じて、近赤外光観察光の反射強度の変化を引き起こすものである(光散乱強度変化)。

また、これまで提案された信号検出方法(特許文献1)は、刺激直前の網膜像Aを撮影し、刺激後(細胞の活動中)の網膜像Bを撮影し、網膜像AをBで割って反射率を計算する、或いは網膜像Aから網膜像Bを引いて、反射率を計算するものである。

ただし、この変化はごく僅かであり、明るさの変化にして高々0.1%程度であった。そのため、覚醒した被検者においてこの微小な信号を高い信頼性で検出するためには、記録中に起こる被験者の眼球の微小な動きが大きな問題となる。

実施例 1

- [0038] 図5A, Bは、刺激の前後の画像を示す図である。刺激直前の映像A(図5A)に対して、刺激後・神経細胞活動中の映像B(図5B)は、目視では認識できない程度(この例では0.1〜0.2mm)ずれている。

図6A, Bは、本発明と従来例の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第1実施例である。従来方法により、神経活動中の網膜像Bを直前の網膜像Bで割った結果(図6A)は、網膜の神経細胞の周知の典型的な活動パターンと一致していない。これは、神経活動中の画像B(図5B)が刺激直前の映像A(図5A)に対して僅か

に右に動いているためである。

これに対して、本発明の方法により、画像のずれをあらかじめ補正しておくことにより、神経活動中の網膜像Bを直前の網膜像Bで割った結果(図6B)のように、予想される(周知の)網膜の神経細胞の活動パターンが得られた。

[0039] 図7は、本発明による位置合わせ方法を示す模式図である。本発明の方法では、画像の割算を計算する前に、刺激前の映像Aに対して刺激後の映像Bの映像が一致するように、画像Bに対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、画像AとBを一致させる。

すなわち、このような変換を施した画像と画像Aを適当な評価関数によって比較し、最適な変換画像を得る。

位置合わせは、上述して相関係数 r を[数2]の式(1)で計算し、1に最も近い相関係数を与える変換をとる。

[0040] なお、本発明において、位置合わせ方法はこの方法に限定されず、特異点を合わせる方法等の周知の別の方法を用いてもよい。

実施例 2

[0041] 図8は、本発明と従来例の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第2実施例である。この図において、図8Aは本発明の実施例であり、図8CにAで囲む網膜領域の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す図である。また、図8Bは観察照明に可視光を使用した例であり、図8CにBで囲む網膜領域の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す図である。

[0042] 図8Bに示すように、観察照明に可視光を使用した例は、黄斑部の機能を純粋に反映したものではなく、刺激により生じる褪色やヘモグロビンの変化が相対的に大きい。ため、黄斑部の内因性信号(網膜機能)および視神経乳頭部機能の変化が検出できなかった。これに対して、本発明では、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光で照明し撮像しているため、褪色やヘモグロビンの変化の影響を受けず、黄斑部の視細胞機能を純粋に反映する内因性信号の変化を精度よく検出していることがわかる。

実施例 3

[0043] 図9は、本発明の網膜機能および視神経乳頭部機能の変化を示す第3実施例である。この図において、図9Aは正常網膜の眼底写真、図9Bは錐体視細胞の解剖学的分布図、図9Cは本発明の光学計測による黄斑部機能的トポグラフィー、図9Dは図9Cの横断面図である。

[0044] 図9Aにおいて、中央部が黄斑部で、神経機能が最も高い部位である。また図中の矩形は、眼球後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域（記録部位）を示している。

図9Bは、錐体視細胞の網膜上の分布を示し、横軸は網膜中心部からの角度、縦軸は mm^2 当たりの視細胞数である。この図から明らかなように、視力に重要な錐体視細胞は、黄斑部で特に高い密度分布を持つ。

図9C、Dは、本発明の光学計測によって得られた黄斑部機能的トポグラフィーである。この図から、黄斑部に一致する神経活動のピークが測定されていることがわかる。また、図9Dの断面図は、図9Bの解剖学的分布と良く一致しているのがわかる。

[0045] 図10は、網膜電図による神経活動の空間的分布を示す関連図である。この図において、図10Aは、本発明の光学計測方法による網膜領域（記録部位）であり、図10Bの網膜電図の記録部位と対応させてある。また、図10Bは、網膜電図であり、網膜後面の局所神経活動（ひとつひとつの波形）のうち、枠で囲まれた部分の活動の高さを、同じ部位で本発明の光学計測方法により得られた信号強度と比較した。

図10Cは、内因性信号（光学計測方法）と網膜電図での信号強度との相関図である。この図から、本発明の光学計測方法による信号強度が、網膜電図による電気生理学的な信号強度と強い相関を示しているのがわかる。

このように従来の検査法（網膜電図の記録）と遜色のない信頼性の高いデータを、本発明の方法により得ることが初めて可能となる。

[0046] また本発明により、観察光として波長800nm以上の赤外光を用いることにより、明順応下での錐体視細胞機能、および暗順応下での杆体視細胞機能を分離してマッピングすることが可能である。

[0047] なお、本発明は上述した実施形態及び実施例に限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々変更できることは勿論である。

請求の範囲

- [1] 眼球後面の黄斑部および視神経乳頭部を含む網膜領域を非可視光で照明し観察する照明観察ステップと、前記網膜領域に可視フラッシュ光を照射して視神経乳頭部機能を含む網膜機能を刺激する刺激ステップと、非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像A, Bを撮像する撮像ステップと、刺激前後の前記画像A, Bから網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算ステップとを備え、

前記演算ステップにおいて、刺激前後の前記画像A, Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜機能の変化を画像表示する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測方法。

- [2] 前記位置合わせにおいて、刺激後の画像Bに対して、平行移動、回転、拡大などの線形演算、または、非線形な画像変換を施し、

前記線形演算または画像変換を施した画像B'と画像Aを適当な評価関数によって比較して、画像Aと位置合わせされた最適画像B'を得る、ことを特徴とする請求項1に記載の網膜機能の光学計測方法。

- [3] 前記位置合わせは、2つの画像A, B'の重なり部分あるいは特徴点部分の対応する画素値 x_i , y_i (i は正の整数)の間の相関係数 r を[数1]の式(1)で計算し、1に最も近い相関係数を与える変換をとる、

[数1]

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2}} \quad \dots (1)$$

ことを特徴とする請求項2に記載の網膜機能の光学計測方法。

- [4] 前記画像表示は、刺激前の画像Aと刺激後の位置合わせされた最適画像B'とから、対応する各画素に対して画像Aの明るさ a とB'の明るさ b の比 a/b 、又はその差分 $\Delta = a - b$ を演算し、前記比又は差分を画素位置に対応させて表示する、ことを特徴とする請求項2に記載の網膜機能の光学計測方法。

- [5] 前記可視フラッシュ光は、波長470nm以上、780nm以下の単発もしくはフリッカー

(点滅)光であり、

前記非可視光は、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光である、ことを特徴とする請求項1に記載の網膜機能の光学計測方法。

- [6] 眼球後面の黄斑部を含む網膜領域に可視フラッシュ光を照射して視神経乳頭部機能を含む網膜機能を刺激する刺激装置と、前記網膜領域を非可視光で照明する照明装置と、該非可視光で照明された前記網膜領域の前記刺激前後の画像A, Bを撮像する撮像装置と、刺激前後の前記画像A, Bから網膜領域の網膜機能の変化を検出する演算装置とを備え、

前記演算装置は、コンピュータを用いて刺激前後の前記画像A, Bを予め位置合わせし、次いで、位置合わせ後の画像から網膜機能を画像表示する画像処理プログラムを有する、ことを特徴とする網膜機能の光学計測装置。

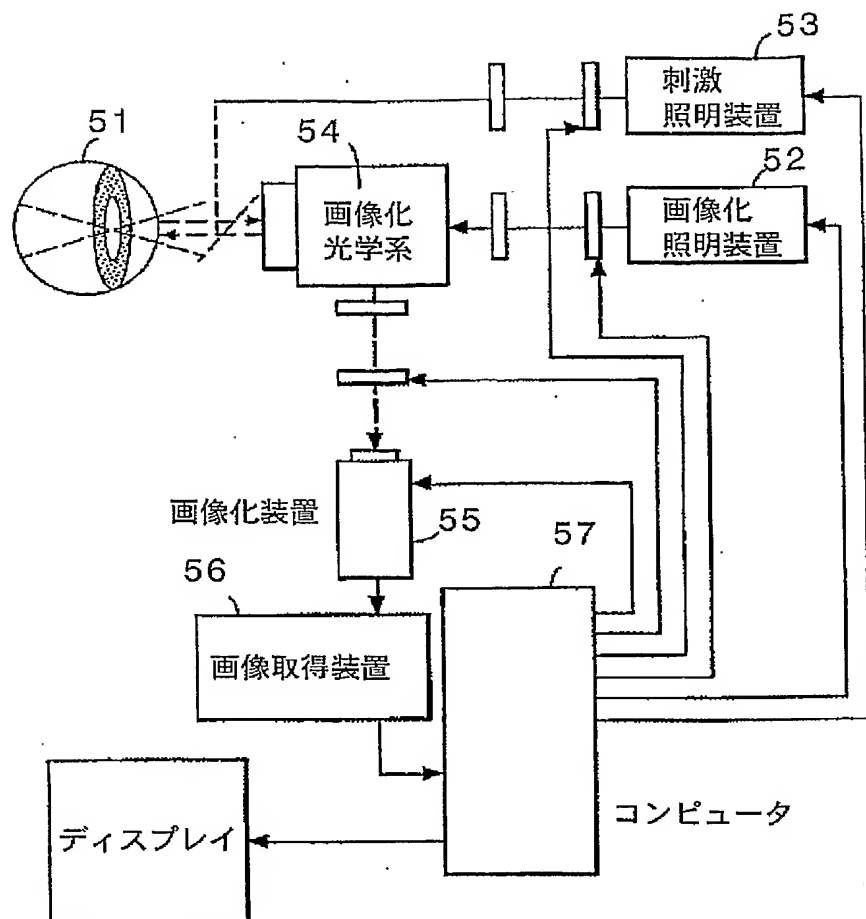
- [7] 前記刺激装置は、波長470nm以上、780nm以下の可視フラッシュ光を単発またはフリッカー状に照射するフラッシュ装置であり、

前記照明装置は、波長800nm以上、1000nm未満の赤外光を連続的に発光する赤外光発光装置である、ことを特徴とする請求項6に記載の網膜機能の光学計測装置。

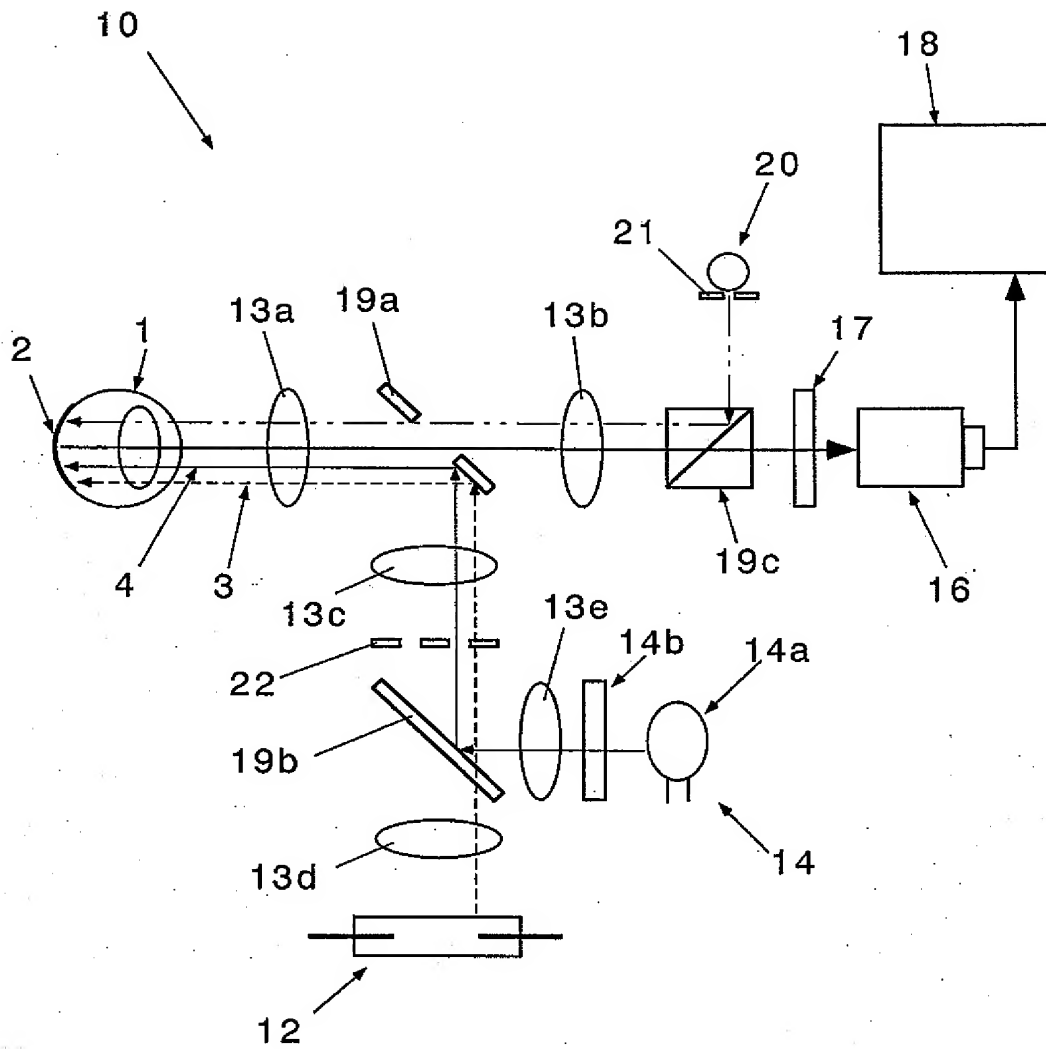
- [8] 被検者が固視できる固視点を網膜上に形成する固視点形成装置を備える、ことを特徴とする請求項7に記載の網膜機能の光学計測装置。

- [9] 特に網膜のみの機能を測定する際には、神経乳頭部付近からの反射光を選択的に減光し、黄斑部の画像を飽和しないように取得する光学フィルタを備える、ことを特徴とする請求項8に記載の網膜機能の光学計測装置。

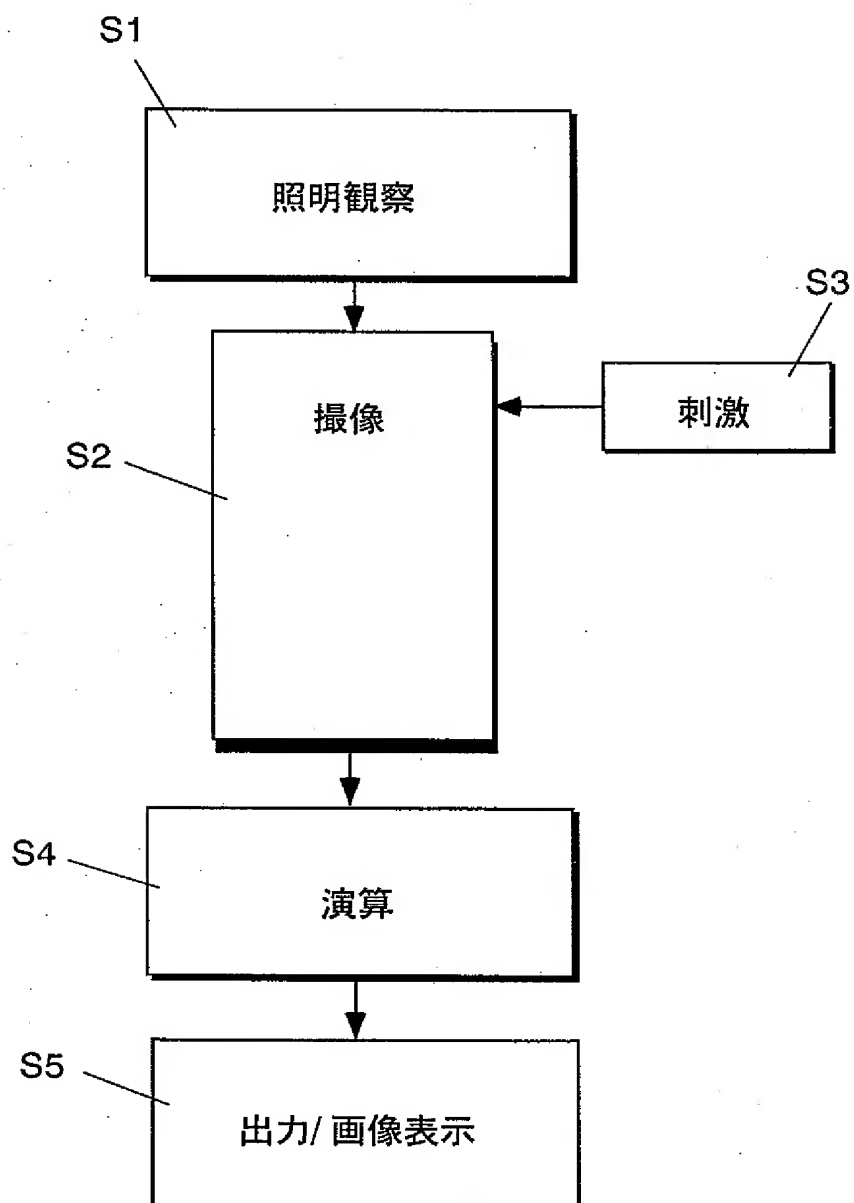
[図1]



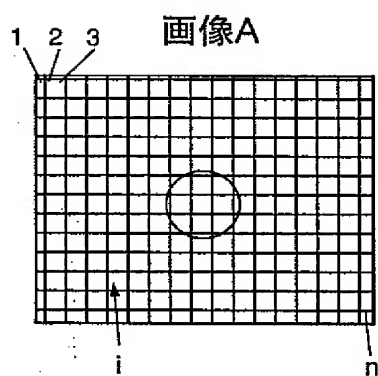
[図2]



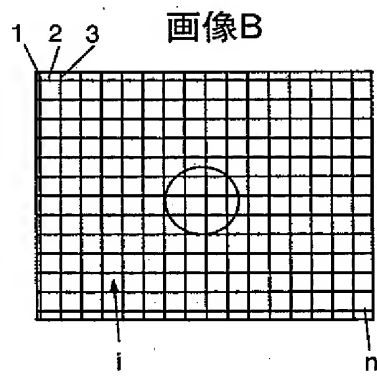
[図3]



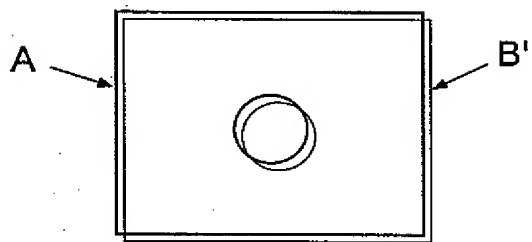
[図4A]



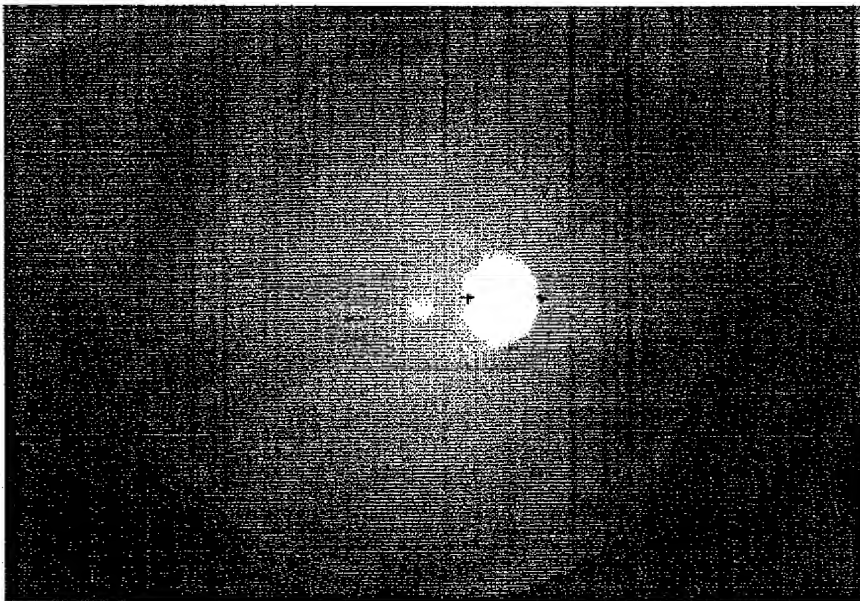
[図4B]



[図4C]

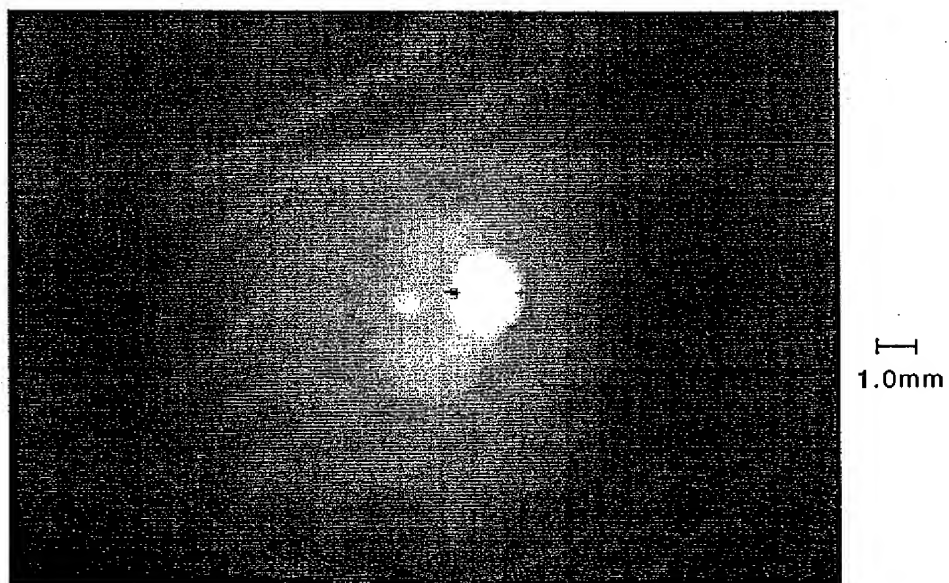


[図5A]



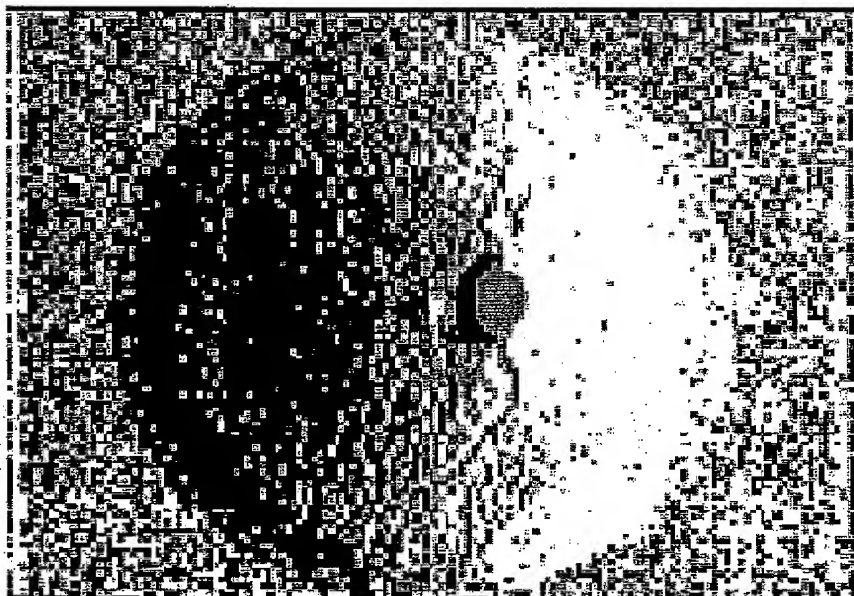
刺激直前の映像(A)

[図5B]

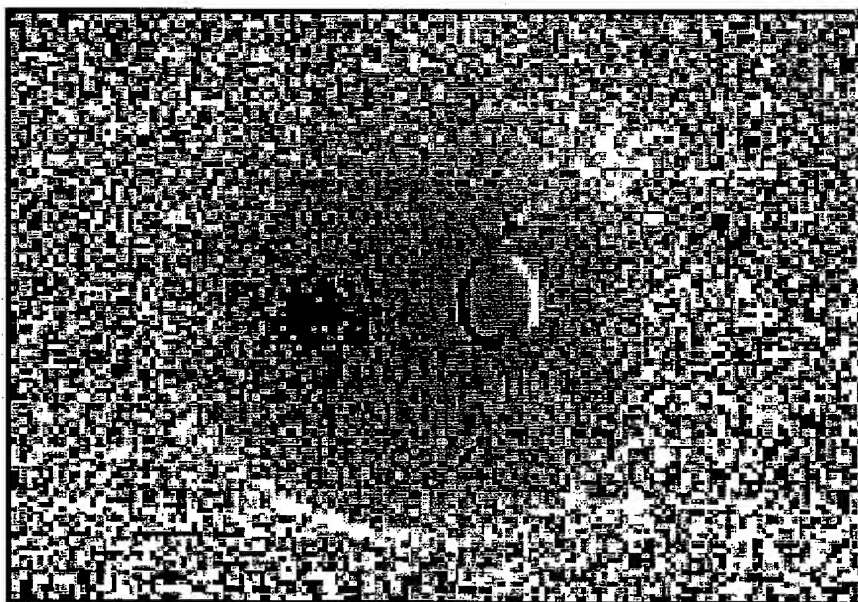


刺激後・神経細胞活動中の映像(B)

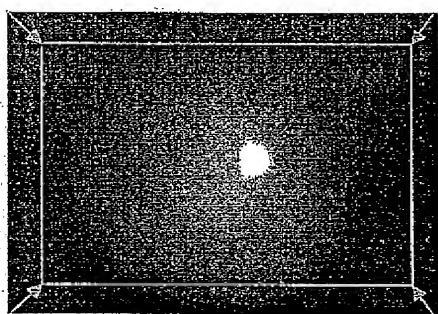
[図6A]



[図6B]

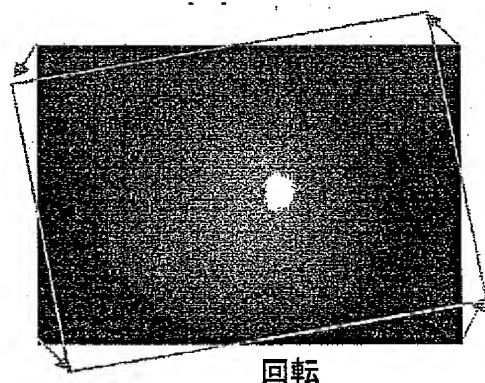


[図7A]



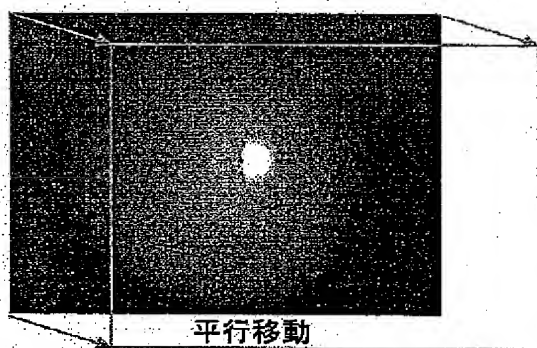
拡大と縮小

[図7B]

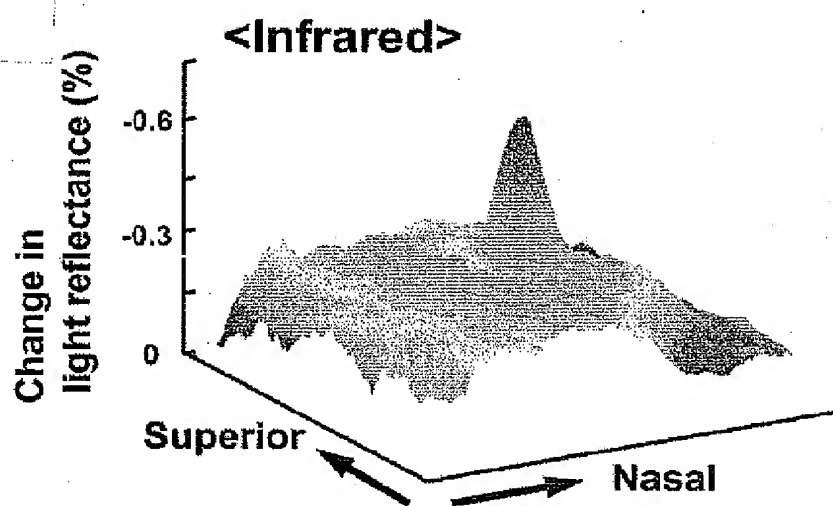


回転

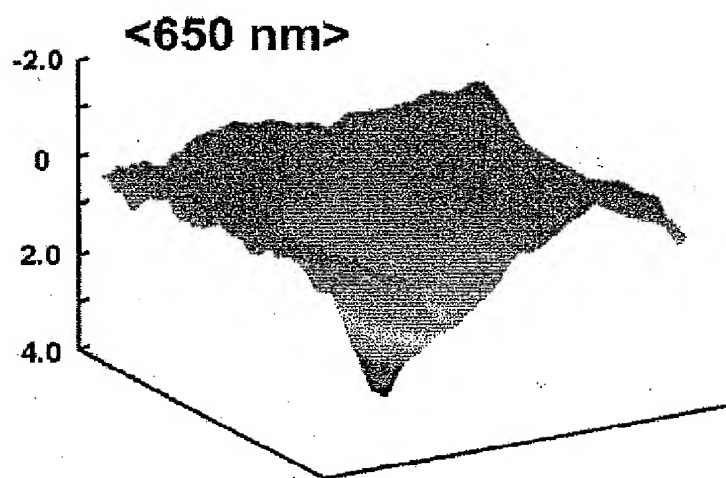
[図7C]



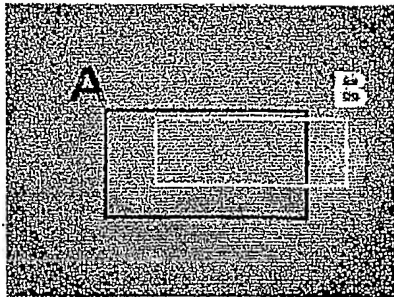
[図8A]



[図8B]

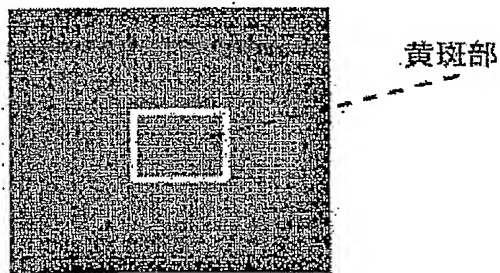


[図8C]



[図9A]

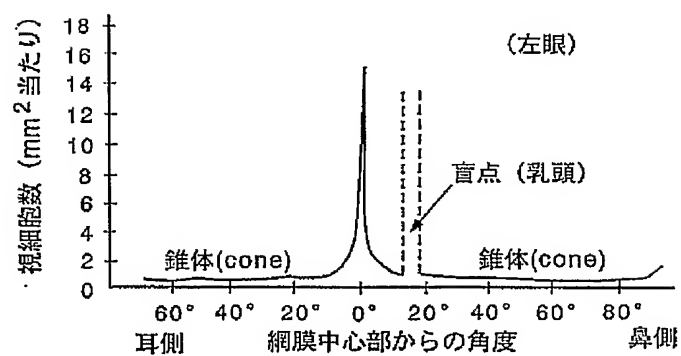
網膜の眼底写真
(中央が黄斑部)



[図9B]

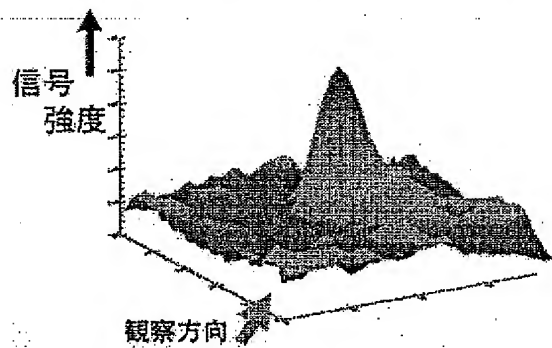
錐体視細胞の解剖学的分布

(Osterberg, 1935)



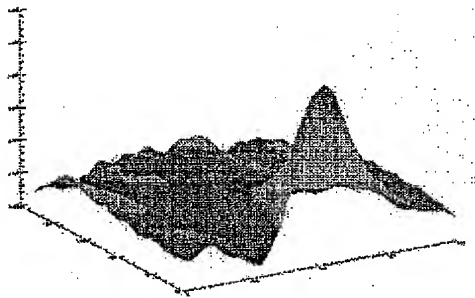
[図9C]

光学計測による
黄斑部機能的トポグラフィー



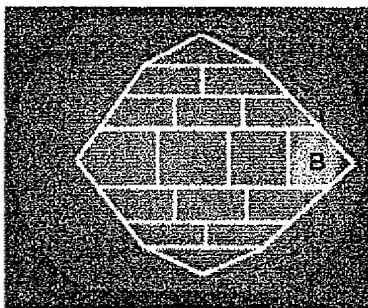
[図9D]

Cの横断面



[図10A]

網膜上の計測部位



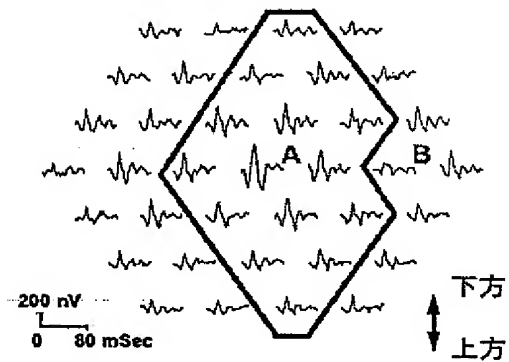
網膜上の計測部位(白線)

A 黄斑部

B 視神経乳頭部

[図10B]

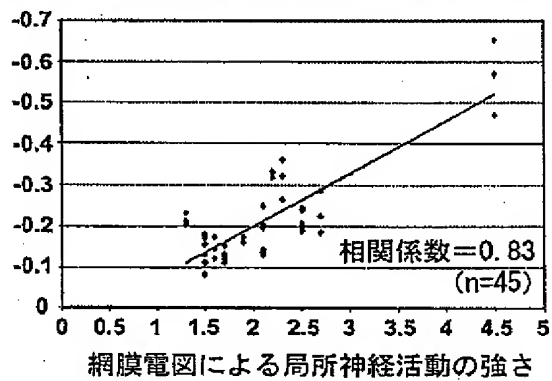
網膜電図による 神経活動の空間的分布



[図10C]

内因性信号（光学計測法）と 網膜電図での信号強度の相関

内因性信号の強度（網膜反射率の変化、%）



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61B3/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61B3/00-3/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-521115 A (GRINVALD, Amiram), 16 July, 2002 (16.07.02), Fig. 1; Claims 1, 4, 6; Par. Nos. [0029] to [0040] & WO 00/06015 A1 & US 6478424 B1 & EP 1100370 A1 & DE 69901838 T	6, 7 8, 9
Y	JP 2000-504256 A (VILSER Walthard), 11 April, 2000 (11.04.00), Fig. 3; page 30, line 9 to page 33, 3rd line from the bottom & WO 98/23202 A1 & US 6621917 B1 & EP 1065966 A1 & DE 19648935 A1	8, 9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
28 March, 2005 (28.03.05)

Date of mailing of the international search report
12 April, 2005 (12.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000836

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 01-300923 A (Topcon Corp.), 05 December, 1989 (05.12.89), Claim 1; page 2, upper left column, lines 9 to 20 (Family: none)	9
Y	JP 2002-543863 A (APPLIED SPECTRAL IMAGING LTD.), 24 December, 2002 (24.12.02), Fig. 20; page 35, lines 12 to 16 & WO 00/67635 A1 & US 6276798 B1 & EP 1367384 A1 & DE 69327909 T & IL 134152 A & AU 4310600 A & ES 2144441 T & DK 767361 T	9
A	JP 04-327831 A (Topcon Corp.), 17 November, 1992 (17.11.92), Full text; all drawings (Family: none)	6-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000836

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1 to 5 are relevant to diagnostic methods to be practiced on the human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61B3/12			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61B3/00-3/18			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X Y	JP 2002-521115 A (グリーンヴァルド, アミラム) 2002. 07. 16, 図1、請求項1、4、6、段落29-40 & WO 00/06015 A1 & US 6478424 B1 & EP 1100370 A1 & DE 69901838 T	6、7 8、9	
Y	JP 2000-504256 A (ヴィルザー ヴェルトハルト) 2000. 04. 11, 図3、第30頁第9行~第33頁下から3行 & WO 98/23202 A1 & US 6621917 B1 & EP 1065966 A1 & DE 19648935 A1	8、9	
Y	JP 01-300923 A (株式会社トプコン) 1989. 12. 05, 請求項1、第2頁左上欄第9~20行 (ファミリー無し)	9	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 2005. 03. 28		国際調査報告の発送日 12.04.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小原 博生	2W 8102
		電話番号 03-3581-1101 内線 3290	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-543863 A (アプライド スペクトラル イメージング リミテッド) 2002. 12. 24, 図20、第35頁第12～16行 & WO 00/67635 A1 & US 6276798 B1 & EP 1367384 A1 & DE 69327909 T & IL 134152 A & AU 4310600 A & ES 2144441 T & DK 767361 T	9
A	JP 04-327831 A (株式会社トプコン) 1992. 11. 17, 全文、全図 (ファミリー無し)	6～9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1～5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 1～5 は、人体の診断方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT 規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。